

Radium-223-dikloridi

Xofigo 1000 kBq/ml injektioneste, liuos, Bayer Pharma AG

Radium-223-dikloridia sisältävä Xofigo-valmiste on tarkoitettu kastraatioresistenttiin eturauhassyöpään liittyvien luustoetäpesäkkeiden hoitoon. Fimea on julkaissut arviointikoosteen Xofigo-valmisteen hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista helmikuussa 2015.

Levinneen eturauhassyövän etäpesäkkeet ilmenevät tavallisimmin luustossa. Luustoetäpesäkkeet aiheuttavat kipua ja altistavat murtumille, jolloin potilaan toimintakyky vaarantuu ja elämänlaatu heikkenee. Etäpesäkkeitä lähettänyttä eturauhassyöpää sairastavien miesten keskimääräinen elinaikaennuste on 2–3 vuotta.

Kastraatioresistentissä eturauhassyövässä tauti leviää, vaikka seerumin testosteronipitoisuus on kastraatiotasolla (alle 1,73 nmol/l) kivesten poiston tai lääkeshoidon seurauksena. Hoito tähtää oireiden vähentämiseen ja elämänlaadun parantamiseen.

Hoitoon voi kuulua testosteronisalpauksen lisäksi solunsalpaajia, joilla voi olla vaikutusta elossaoloajan pituuteen. Lisäksi käytetään tukihoitoja, kuten luustoetäpesäkkeiden sädehoitoa tai luustolääkkeitä.

Xofigo on tarkoitettu kastraatioresistentin eturauhassyövän hoitoon miehille, joilla on oireilevia luustometastaaseja mutta ei tiedossa olevia etäpesäkkeitä sisäelimissä.

Xofigo-valmistetta saavat antaa vain radioaktiivisten aineiden käyttöön valtuutetut henkilöt. Xofigo-valmistetta annetaan 50 kBq potilaan painokiloa kohden kerta-annoksena 4 viikon välein, yhteensä kuusi kertaa.

Valmiste annetaan hitaana injektiona. Kanyylin huuhteluun käytetään isotonista (0,9 %) natriumkloridiliuosta ennen ja jälkeen radioaktiivisen injektion.

Farmakologia

Radium-223-dikloridi on alfahiukkasia säteilevä radioaktiivinen lääkevalmiste. Radium-223-ainesosa jäljittelee kalsiumia, ja erityisesti luustoetäpesäkealueilla se muodostaa hydroksiapatiitin kanssa sytotoksisia yhdisteitä.

Laskimoon annetun injektion jälkeen radium-223 eliminoituu nopeasti verestä ja kiinnittyy ensisijaisesti luustoon tai luustometastaaseihin tai erittyä suoleen. Injisoidusta aktiivisuudesta on jäljellä veressä alle 1 %, kun injektioista on kulunut 24 tuntia. Erittyminen ulosteeseen on tärkein poistumistie elimistössä. Kun injektioista on kulunut 7 vuorokautta, 76 % annetun annoksen aktiivisuudesta on erittynyt elimistöstä.

Teho

Xofigo-valmisteen tehoa ja turvallisuutta selvitettiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa (ALSYMPCA). Siihen otettiin kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavia potilaita, joilla oli oireilevia luustoetäpesäkkeitä. Tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli etäpesäkkeitä sisäelimissä tai yli 3 cm:n kokoisia, pahanlaatuisia imusolmukkeita. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika.

Etukäteen suunnitellussa välianalyysissä 809 potilasta oli satunnaistettu saamaan joko Xofigo-hoitoa 4 viikon välein kuuden hoitosyklin ajan tai lumelääkettä. Kaikki potilaat saivat lisäksi parasta mahdollista tukihoitoa, joka sisälsi tarpeen mukaan esimerkiksi sädehoitoa, antiandrogeeneja tai luustolääkkeitä. Päivitetty analyysi tehtiin 921 potilaan tiedoista ennen vaihtovuoroisuuden toteuttamista (ts. ennen kuin lumelääkeryhmän potilaille tarjottiin mahdollisuutta saada Xofigo-hoitoa).

Lähtötilanteessa Xofigo-hoitoa saaneiden potilaiden keski-ikä oli 70 vuotta (49–90 vuotta), 87 %:lla oli ECOG-suorituskykyluokka 0–1, 41 % sai bisfosfonaatteja ja 42 % ei ollut saanut dosetakselia. Potilaista 46 %:lla ei ollut kipuja tai heillä oli vain lieviä kipuja, ja 54 %:lla oli voimakkaampia, WHO:n asteikon luokan 2–3 mukaisia kipuja. Suurimmalla osalla potilaista oli vähintään kuusi luustoetäpesäkettä. Hoitajakson aikana 83 % potilaista sai LHRH-agonisteja ja 26 % antiandrogeeneja.

Kokonaiselossaoloaika oli sekä välianalyysin että päivitetyn analyysin tulosten perusteella merkitsevästi pitempi Xofigo-valmisteella hoidetuilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (taulukko 1).

Taulukko 1. ALSYMPCA-tutkimuksen elossaolutulokset.

| | Xofigo | Lume |
|---|---------------------------|------------------|
| Välianalyysi | n = 541 | n = 268 |
| Kuolemantapauksia (%) | 191 (35 %) | 123 (46 %) |
| Kokonaiselossaoloajan mediaani (kk) (95 %-n LV) | 14,0 (12,1–15,8) | 11,2 (9,0–13,2) |
| Riskisuhde (95 % LV) | 0,70 (0,55–0,88; p = 002) | |
| Päivitetty analyysi | n = 614 | n = 307 |
| Kuolemantapauksia (%) | 333 (54 %) | 195 (64 %) |
| Kokonaiselossaoloajan mediaani (kk) (95 %-n LV) | 14,9 (13,9–16,1) | 11,3 (10,4–12,8) |
| Riskisuhde (95 %-n LV) | 0,70 (0,58–0,83) | |

Haittavaikutukset

Xofigo-valmistetta saaneiden potilaiden tavallisimpia haittavaikutuksia olivat ripuli, pahoinvointi, oksentelu ja trombosytopenia.

Trombosytopeniaa esiintyi 12 %:lla Xofigo-valmistetta saaneista ja 6 %:lla lumetta saaneista potilaista. Neutropeniaa esiintyi 5 %:lla Xofigo-valmistetta saaneista ja 1 %:lla lumetta saaneista potilaista.

Pohdinta

Päivitetysssä analyysissä Xofigo-hoitoa saaneiden elossaoloaika oli keskimäärin 3,6 kuukautta pitempi kuin lumetta saaneiden. Tehon toissijaisena päätetapahtumana oli muun muassa oireileva luustotapahtuma, joka ilmaantui Xofigo-ryhmässä keskimäärin 5,8 kuukautta myöhemmin kuin lumeryhmässä. Näitä eroja voinee pitää kliinisesti merkittävänä.

Luuydinsuppressiota (trombosytopenia, neutropenia, leukopenia ja pansytopenia) on havaittu Xofigo-valmisteella hoidetuilla potilailla. Sen vuoksi lähtötilanteessa ja ennen jokaista injektiota tutkitaan potilaan veriarvot. Haittavaikutusprofiili vaikuttaa kuitenkin melko siedettävältä, mikä on tärkeää, kun kyseessä on parantumatonta syöpää sairastavien potilaiden hoito.

Myyntiluvan myöntäminen perustui yhteen vaiheen 3 avaintutkimukseen, jossa ei ollut muita aktiivilääkkeitä mukana vertailussa. Tämä kuvastaa sitä, että samalla tavalla kohdennettuja vertailuhoitoja ei ole käytössä. Xofigon asema selvinnee, kun kliinistä kokemusta suomalaisten potilaiden hoidosta kertyy.

Annikka Kalliokoski
LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

Artikkeli on kirjoitettu 17.3.2015 ja julkaistu Sic!-verkkolehdessä 24.3.2015.

[Takaisin](#)

HYVÄ TIETÄÄ

Xofigo-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 13.11.2013.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenvedo välilehdellä Product information.

Valmisteyhteenvedoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta www.fimea.fi: Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.

KIRJALLISUUTTA

Eturauhassyöpä. Käypä hoito -suositus (päivitetty 27.5.2015). www.kaypahoito.fi

Härkönen U, ym. Radium-223-dikloridi kastraatioresistentin eturauhassyövän hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi 2/2015. Kuopio: Fimea 2015.

Parker C, ym. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013; 369: 213–23.
